

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 10 MAR 2003

EPO WIPO PCT
Munich 33
22 Feb. 2003

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 03 999.2
Anmeldetag: 01. Februar 2002
Anmelder/Inhaber: N.V. Nutricia, Zoetermeer/NL
Bezeichnung: Cycloglycane
IPC: C 08 B, A 61 K, C 07 H

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hofß

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von insbesondere homopolymeren Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40
5 Monosacchariden im Ring zur Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen und diese Cycloglycane enthaltende Nahrungs-, diätetische und pharmazeutische Mittel.

10 Die Adhäsion sowohl pathogener Organismen als auch zellschädigender Substanzen an die Oberfläche von Säugerzellen ist der erste Schritt und eine unabdingbare Voraussetzung für eine Infektion bzw. Schädigung der Zelle. Die Interaktion zwischen den Pathogenen und den Zellen kommt durch eine Ligand-Rezeptor-Beziehung zustande. Glycostrukturen spielen bei diesen Beziehungen bzw. Wechselwirkungen eine wichtige Rolle.

15 Eine Möglichkeit, derartige Ligand-Rezeptor-Beziehungen zu beeinflussen, besteht in der Blockierung und/oder der strukturellen Veränderung der jeweiligen Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder der Liganden.

20 Verschiedene Kohlenhydratmischungen haben sich in spezifischen Testsystemen als sehr wirksam erwiesen, die Adhäsion beispielsweise von Mikroorganismen an die Zelloberfläche zu vermindern oder ganz zu verhindern, man vergleiche: Kunz, C.; Rudloff, S. *Acta Paediatr.* 1993, 82, 903-912. Andere Substanzen wie etwa die Lewis-Strukturen als Kohlenhydrat-Liganden der Selektine (Adhäsionsproteine auf Endothelien
25 und Lymphocyten), modulieren die Interaktion der Lymphocyten mit dem Endothel beispielsweise im Rahmen von Rolling, Homing und der Invasion bei entzündlichen Prozessen (Norman, K.E.; Anderson, G.P.; Kolb, H.C.; Ley, K.; Ernst, B. *Blood* 1998, 91, 475-483). Eine weitere

wichtige physiologische Rolle im Zusammenhang sowohl mit grundlegenden zellulären Funktionen als auch mit spezifischen Funktionen wie Zelladhäsion, Migration, Chemotaxis, Proliferation, Apoptose, Neuritenwachstum erfüllen die Galactose-erkennenden Lektine, die Galectine. (Cooper DN & Barondes SH, *Glycobiology* 1999 9 (10) 979-984). Für den Nematoden *C. elegans* konnte gezeigt werden, dass dessen Galectin LEC-1 verschiedene Galactose enthaltende Oligosaccharid-Derivate mit unterschiedlicher Spezifität binden kann. (Arata Y, Hirabayashi J, Kasai K, *JBC*, 2001:276, 5, 3068-3077). In einem Mäusemodell konnte durch den Einsatz von Galactose spezifischen Lectinen die Letalität einer experimentellen Listeriose verringert werden (Stoffel B, Beuth J, Pulverer G, *Zentralbl. Bakteriol.* 1996, 284:439-442). Die Adhärenz von Mikroorganismen an Wirtszellen kann aber auch der Auslöser von Signalkaskaden sowohl in den körperfremden pathogenen als auch in den körpereigenen Zellen sein.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, auf molekularbiologischer Ebene eine Beeinflussung zellulärer Prozesse zu erreichen. Dies kann dazu führen, dass etwa bei den Säugerzellen Abwehrmechanismen ausgelöst werden oder bei den pathogenen Mikroorganismen die Expression von Virulenzmechanismen (z.B. Abschalten von Virulenzgenen bei Bakterien durch Blockierung zentraler Regulatoren) verringert oder verhindert werden. Auf diese Weise kann die Expression bestimmter Oberflächenstrukturen von pathogenen Listerien, die für die Invasion in Wirtszellen verantwortlich sein, durch bestimmte Kohlenhydrate wie Cellobiose erfolgreich gehemmt werden (Park SF Kroll RH *Mol Microbiol* 1993 8:653:661; WO-A 94/02586).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Weg aufzuzeigen, wie mit Hilfe von Kohlenhydraten die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene verringert oder verhindert werden kann und durch derartige Pathogene verursachte Erkrankungen wirksam bekämpft werden können.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Erfindungsgemäß werden spezielle Cycloglycane zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe zur Anwendung gebracht. Diese Cycloglycane werden nachstehend als erfindungsgemäße Cycloglycane
5 bezeichnet.

Erfindungsgemäß können sowohl einzelne erfindungsgemäße Cycloglycane alleine oder mehrere erfindungsgemäße Cycloglycanen in Mischung miteinander eingesetzt werden. Ferner ist es möglich, ein erfindungsgemäßes Cycloglycan oder mehrere erfindungsgemäße
10 Cycloglycane oder auch eine Mischung von zahlreichen erfindungsgemäßen Cycloglycanen zusammen mit anderen, nicht zu den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zählenden Kohlenhydraten in Form einer Kohlenhydratmischung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane weisen im Ring 2 bis 40
15 Monosaccharide auf; an sich handelt es sich dabei um mit einander verbundene Monosaccharid-Einheiten, die der besseren Darstellung halber hier nur als Monosaccharide bezeichnet werden. Diese Monosaccharide stellen ein Ringpolymer dar. Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können somit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
20 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 35, 36, 37, 38, 39 und 40 Monosaccharide im Ring besitzen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Cycloglycane aus 6 bis 40, insbesondere bevorzugt aus 6 bis 20 und weiterhin insbesondere bevorzugt aus 6 bis 8 Monosacchariden aufgebaut.

25 Weiterhin bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Cycloglycanen um homopolymere Cycloglycane. Mit anderen Worten, die ringförmige Grundstruktur weist nur Monosaccharide einer Art auf bzw. ist aus denselben Monosacchariden aufgebaut.

Der Ring der Cycloglycane ist vorzugsweise aufgebaut aus D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren (z. B. N-Acetylneuraminsäure), L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, 5 Altrose, D-Galactose und Glucosen. Diese Monosaccharide sind ringförmig miteinander verbunden und stellen den Ring der erfindungsgemäßen, insbesondere homopolymeren Cycloglycane dar.

Bei den Cycloglycanen können die glycosidischen Verknüpfungen sowohl im Ring als auch bei den mit dem Ring verknüpften, nachstehend näher 10 beschriebenen Glycanen folgende sein: α 1-2, α 1-3, α 1-4, α 1-6, α 2-3, α 2-6, α 2-8, β 1-2, β 1-3, β 1-4, β 1-6 und β 2-1.

Die Bindung der Monosaccharide untereinander ist vorzugsweise α - oder β -glycosidisch. Bevorzugte erfindungsgemäße Cycloglycane sind solche, die 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten im Ring in α 1-4-glycosidischer 15 Verknüpfung aufweisen. Dazu zählen die hier genannten α -, β - und γ -Cyclodextrine und die Derivate davon.

Besonders bevorzugt sind die underivatisierten Cyclodextrine. Es wird daher davon ausgegangen, ohne an dieser Erklärung gebunden zu sein, dass der ringförmige Aufbau der erfindungsgemäßen Cycloglycane für 20 deren im Rahmen der hier vorliegenden Unterlagen beschriebenen Wirkungen verantwortlich ist.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können auch – wie gesagt – derivatisiert sein, und zwar durch eine oder mehrere Monosaccharidgruppe(n), Disaccharidgruppe(n) und/oder funktionelle 25 Gruppe(n). Die Substitution kann am Ring selbst oder an den freien Hydroxylgruppen der diesen Ring bildenden Monosaccharide vorhanden sein. Mit anderen Worten, an den Ring können u. a. eine, zwei oder mehrere Zuckereinheiten glycosidisch angehängt sein.

Bevorzugte derivatisierte Cycloglycane sind solche, bei denen eine, zwei oder alle der folgenden Merkmale erfüllt sind:

- 5 i) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Monosaccharid-gruppen derivatisiert: D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen.
- 10 ii) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Disaccharid-gruppen derivatisiert: Lactose, Maltose, Suchrose, und Galacto-N-Acetylglucosamin.
- 15 iii) eine oder mehrere der OH-Gruppen eines oder mehrerer der den Ring bildenden Monosaccharide ist bzw. sind durch eine NH_2 -, SH-, Phosphat-Sulfat-, Nitrat-, Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Carboxyalkyl-Gruppe ersetzt. Bei den Alkyl-, Carboxyalkyl- und Hydroxyalkyl-Gruppen weist der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome auf. Die den Ring bildenden Monosaccharide können somit beispielsweise durch eine oder mehrere Methyl-, Ethyl-, Hydroxyethyl-, Carboxymethyl- und
- 20 Hydroxypropyl-Gruppen, um nur einige zu nennen, derivatisiert sein.
- iv) eine oder mehrere der OH-Gruppen sowie der eventuell vorhandenen NH_2 - und SH-Gruppen der den Ring bildenden Monosaccharide sind in Form von Ethern, Estern, Amiden und Iminen derivatisiert. Bei diesen Derivaten kann es sich beispielsweise um Succinyl-, Acyl- (insbesondere mit 1 bis 25 C-Atomen, weiterhin insbesondere mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, z. B. Acetyl-) Methylmalonsäureester-, Phosphoglyceryl- und Phosphocholinylderivate handeln. Zu den Acylderivaten zählen ferner insbesondere solche mit ernährungsphysiologisch wertvollen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen

Weiterhin bevorzugte erfindungsgemäße Cycloglycane sind folgende:

Glucosyl- α -Cyclo-dextrine, Maltosyl- β -Cyclodextrine, Hydroxypropyl-Cyclodextrine, Cyclofructose, Cyclomannine, Cyclogalactine und Cycloaltrine.

- 5 Die Gesamtzahl der das Molekül aufbauenden Monosaccharide, unabhängig davon, ob sich diese Monosaccharide im Ring befinden oder an den Ring gebunden sind und Derivate darstellen, beträgt 2 – 250. Dieser Bereich 2 – 250 steht stellvertretend für alle innerhalb der Bereichsgrenzen liegenden Einzelwerte und somit für die Werte 2, 3, 4,
- 10 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30.....50, 51, 52, 53, 54, 55.....70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80.....100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120.....137, 138, 139, 140, 141, 142....158, 159, 160, 161, 162, 163....179, 180, 181, 182, 183,
- 15 184....199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208.....219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226....239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250.

- Bei den erfindungsgemäßen Cycloglycanen handelt es sich um bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Cycloglycane aus kleinen Ringen (beispielsweise mit nur 2
- 20 Monosacchariden im Ring) sind beschrieben in: Armspach D., Gattuso G., Königer R., Stoddart JF Cyclodextrins in: Bioorganic Chemistry: Carbohydrates. (SM Hecht ed.) Oxford Univ. Press New York 1999.

- Zu den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zählen die Cyclodextrine, bei denen der Ring aus dem Monosaccharid bzw. der Monosaccharideinheit
- 25 Glucose aufgebaut ist. Sie kommen in natürlicher Weise als α -, β - und γ -Cyclodextrin vor. Diese Cyclodextrine werden bevorzugt erfindungsgemäß eingesetzt. Sie werden enzymatisch aus Stärke durch die Aktivität von Cyclodextrin Glycosyltransferasen (CGTasen), einem

mikrobiellen Enzym (z. B. *Bacillus macerans*), gewonnen. Die Unterscheidung in die drei natürlichen Cyclodextrine basiert auf der Anzahl der beteiligten Glucose-Moleküle. α -Cyclodextrin beinhaltet 6, β -Cyclodextrin beinhaltet 7 und γ -Cyclodextrin beinhaltet 8 Glycopyranoseeinheiten, die jeweils in α -1-4-glycosydischen Bindungen zu einem Ring verknüpft sind. Weitere Cyclodextrine mit größeren Molekülen mit üblicherweise bis zu 10 Monosaccharideinheiten sind beispielsweise beschrieben in MJ Playne & R. Crittenden, Commercial available oligosaccharides, Bulletin of the IDF 313, 1996, 10-22. Andere Cycloglycane, bevorzugte β -1-2-verknüpfte Cycloglycane, werden im periplasmatischen Raum verschiedener Bakterien nachgewiesen. Ringförmige Moleküle bestehend aus bis zu 40 Monosaccharideinheiten, die derivatisiert (insbesondere an den freien Hydroxylgruppen) sein können, sind z.B. beschrieben in: man vergleiche Talaga P., Stahl B., Wieruszeski J.-M., Hillenkamp F., Tsuyumu S., Lippens G., Bohin J.-P., Cell associated Glucans of *Burkholderia solanacearum* and *Xanthomonas Campestris* pv. *Citri*: a New Family of Periplasmic Glucans; Journal of Bacteriology 1996, 178, 8, 2263-2271.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können nach geeigneten, bekannten Verfahren chemisch, enzymatisch oder in einer Kopplung beider Technologien hergestellt. Diese erfolgt systematisch aus den Monosaccharidbestandteilen oder durch Modifizierung geeigneter Oligosaccharid-Rohstoffe. Bei den enzymatischen Synthesen werden sowohl Transferasen (Leloir, bzw. nicht-Leloir) als auch Hydrolasen (reverse Hydrolyse bzw. Transglycosylierung) eingesetzt. Die Enzyme können dabei sowohl frei als auch eingebunden (etwa Membranreaktor) oder kovalent an einen Träger (beispielsweise beads, Chromatographiematerial oder Filtrationsmembranen) gebunden sein. Es ist auch möglich, pro- oder eukaryontische Zellen zur Synthese einzusetzen, sofern diese Zellen die geeigneten Enzyme aufweisen. Bezüglich weiterer Einzelheiten der Herstellung der erfindungsgemäßen

Cycloglycane wird beispielsweise verwiesen auf Carbohydrates in Chemistry and Biology (Herausgeber Ernst, Hart, Sinay) Wiley VCH-Weinheim 2000 Vol. I-IV).

Weitere erfindungsgemäße Cycloglycane sind an folgenden
5 Literaturstellen beschrieben oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden: Armspach D., Gattuso G., Königer R., Stoddart JF Cyclodextrins in: Bioorganic Chemistry: Carbohydrates (SM Hecht ed.) p. 458, Oxford Univ. Press New York 1999.

10 Robyt JF Cyclodextrins in: Essentials of Carbohydrate Chemistry (CR Cantor ed.) Springer, New York, 1998.

Ergänzend wird auf folgendes hingewiesen. Ist das erfindungsgemäße Cycloglycan nur aus 2 Monosacchariden aufgebaut, dann ist es nicht substituiert; vielmehr besteht es nur aus dem Ring aus diesen 2 Monosacchariden.

15 Es wurde nun überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene zumindest verringern oder sogar verhindern und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachte Erkrankungen eingesetzt werden können. Zu diesen Pathogenen zählen invasive gram-
20 positive und gram-negative, pathogene Bakterien, beispielsweise intrazelluläre Bakterien, insbesondere Listerien, und pathogene Viren, beispielsweise Rotaviren.

Es wurde beispielsweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch
25 Listerien, insbesondere *Listeria monocytogenes* verhindern können. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zeigen deutlich, dass weder der Vorgang der Phagozytose an sich, noch die Replikation der aufgenommenen Listerien gehemmt wird. Als besonders stark

inhibitorisch erwies sich unter anderem die erfindungsgemäßen Cyclodextrine.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane eine antiinfektive bzw. inhibitorische Wirkung im Sinne einer Infektion mit Listerien und Salmonellen besitzen. Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können die Invasion von Listerien in Makrophagen-Zelllinien verhindern. Da der Infektion einer Zelle häufig eine Adhärenz und eine Invasion der Pathogene vorausgeht, ist eine Übertragbarkeit auf alle Pathogene gegeben, deren Infektion nach diesem Mechanismus der Listerien verläuft. Es sind dies vor allem Salmonellen und E. coli.

Bisher war von den erfindungsgemäßen Cycloglycanen nur bekannt, dass sie andere Substanzen und Substanzklassen komplexieren können, um deren Löslichkeitsverhalten zu verbessern. Erfindungsgemäß konnte jedoch festgestellt werden, dass die Cycloglycane anti-infektive Eigenschaften besitzen, wodurch diese Verbindungen zur Verhinderung oder Therapie einer Infektion eingesetzt werden können, ohne dass ein Zusatz weiterer Substanzen erforderlich ist. Erforderlichenfalls können natürlich auch weitere Wirksubstanzen zusammen mit den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zur Anwendung gelangen.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können nicht nur als freie bzw. ungebundene Cyclooligosaccharide sondern auch an einen Träger gebunden oder daran immobilisiert, z. B. daran adsorbiert, eingesetzt werden. Bei diesem Träger kann es sich um ein Peptid/Protein (beispielsweise BSA), ein Lipid, (Glycolipid, Ceramid), ein Polymer oder ein Biopolymer (beispielsweise Kohlenhydrat-Dendrimer, Polysaccharid, Polyacrylamid) oder jedes andere Aglykon handeln.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane, seien es nun ungebundene bzw. freie Cycloglycane oder an einen Träger gebundene Cycloglycane,

können verschiedenen Nahrungsmitteln, diätetischen Mitteln und pharmazeutischen Mitteln einverleibt sein. Alle diese Mittel können in der für die gewünschte Verabreichung geeigneten Form und insbesondere in flüssiger oder fester Form vorliegen. Der hier verwendete Begriff

5 Nahrungsmittel umfasst nicht nur die eigentliche Nahrungsmittel sondern auch Nahrungsergänzungsmittel, Getränke sowie Nahrungen einschließlich Säuglings- und Babynahrungen. Der Begriff Babynahrung bzw. Säuglingsnahrung bezeichnet insbesondere alle künstlich hergestellten Nahrungen. Als "künstlich" werden hier solche Nahrungen
10 verstanden, die aus Rohstoffen pflanzlichen und tierischen Ursprungs, jedoch nicht humanen Ursprungs, hergestellt werden. Diese Nahrungsmittel können auf beliebige Weise an einen Menschen oder ein Tier verabreicht werden. Dazu zählt auch die Verabreichung als Infusionslösung und als Sondennahrung in den Magen. Die
15 erfindungsgemäßen Cycloglycane können jedoch auch natürlichen Milchen, beispielsweise Tiermilchen hinzugefügt werden.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können beispielsweise als Beimengungen oder Additive folgenden Produkten zugegeben werden, wobei diese Aufzählung nicht abschließend ist: Milch und Milchprodukte,
20 Säuglings- und Kindernahrungen, Schokoriegel, Joghurtgetränke, Käse-, Wurst- und Fleischwaren, Aufbaunahrung, Sondennahrung und Produkten für Schwangere und zur Immunsuppression.

Neben den erfindungsgemäßen Cycloglycanen können in den erfindungsgemäßen Mittel auch weitere Kohlenhydrate vorhanden sein,
25 so dass die erfindungsgemäßen Mittel ein Kohlenhydratmischung aufweisen, wobei die erfindungsgemäßen Cycloglycane ein Teil dieser Kohlenhydratmischung darstellen.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können auch in Form eines pharmazeutischen Mittels alleine oder zusammen mit einem oder
30 mehreren zusätzlichen Wirkstoff(en) verabreicht werden. Diese Mittel

können beispielsweise als Tablette/Sachet formuliert sein. Für die Formulierung derartiger Pharmazeutika können übliche Adjuvantien, Träger, Hilfsmittel Verdünnungsmittel, feucht-haltende Mitteln, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel usw. Anwendung
5 finden.

Die pharmazeutischen Mittel können auf jede übliche Weise an einen Patienten (d.h. Mensch und Tier) verabreicht werden. Zweckmäßigerweise handelt es sich jedoch um Mittel, die zur oralen, lingualen, nasalen, intestinalen, bronchialen, vaginalen, topischen (Haut und Schleimhaut) und per os Verabreichung geeignet und entsprechend
10 der Verabreichungsart formuliert sind.

Die mindestens ein erfindungsgemäßes Cycloglycan enthaltenden Nahrungsmittel, diätetischen Mittel und pharmazeutischen Mittel können unter anderem zur Prävention und Behandlung von Infektionen des
15 Gastrointestinaltraktes, beispielsweise bei Listeriosen, des Blutsystems, der Atemwege, des Urogenitaltraktes sowie des Nasen-Rachenraumes und zum Schutz von Endothelien, Epithelien und Mukosa eingesetzt werden. Sie können somit auch topisch auf die Haut aufgetragen oder auch auf Schleimhäuten Anwendung finden. Zu diesen Schleimhäuten
20 zählen nasale, intestinale, bronchiale und vaginale Schleimhäute. So können die erfindungsgemäßen Cycloglycane beispielsweise einem Mundspülmittel beigefügt sein. Als Zielgruppen für die erfindungsgemäßen Cycloglycane können alle Altersstufen von Neugeborenen bis zu Senioren genannt werden. Besondere
25 Einsatzgebiete sind der Schutz und die Behandlung von Schwangeren, Kranken, geschwächten und älteren Menschen, bei denen die Vermeidung beispielsweise einer Listeriose von besonderer Bedeutung ist.

Nachstehend sind beispielhafte Diätetika und Pharmazeutika aufgeführt,
30 welche mindestens ein erfindungsgemäßes Cycloglycan enthalten. Es

handelt sich dabei um folgende erfindungsgemäße Cycloglycane: α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Cyclofructose (DP6-8), Cyclomannine (DP6-8), Cyclogalactine (DP6-8), Cycloaltrine (DP6-8), periplasmatische Cycloglucane (DP6-25). Der Einfachheit halber werden
 5 diese Cycloglycane in den Beispielen nur mit dem Begriff Cycloglycan bezeichnet. Dieser Begriff steht stellvertretend für jedes oben aufgeführte, erfindungsgemäße Cycloglycan und deren Mischungen.

Beispiel 1:

10 Zur Herstellung von Sachets werden jeweils 100 mg Cycloglycan mit 990 mg Maltodextrin trocken gemischt und dann in Sachets verpackt. Diese Sachets werden dreimal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht.

Beispiel 2:

15 Eine bekannte Heilnahrung (d.h. Milupa® HN 25, bilanzierte Diät) in Form eines Perlates mit 18,8 g Eiweiß, 8,6 g Fett, 62,8 g Kohlenhydrate, 3,3 g Mineralstoffen und Vitaminen wird bei der per se bekannten Herstellung mit Cycloglycan in einer solchen Menge versetzt, dass 50 mg Cycloglycan in 100 g des fertigen Perlats enthalten sind.

20 Für die Herstellung einer flüssigen Heilnahrung werden 100 ml der bekannten Heilnahrung *Milupa HN 25 flüssig* (2,3 g Eiweiß, 1,6 g Fett, 8,5 g Kohlenhydrate, 37 g Mineralstoffe, Vitamine) mit 7 mg Cycloglycan versetzt.

Beispiel 3:

Produkt für Schwangere

25 Eine Brausetablette (Endgewicht 4,15 g) (*Neovin®* von Milupa) wird unter Beimengung von 200 bis 500 mg Cycloglycan auf per se bekannte Weise hergestellt. Täglich wird eine Tablette in 150 ml Wasser gelöst und getrunken.

Beispiel 4:

Produkt für Ältere und geschwächte Personen

- Eine bilanzierte pulverförmige Aufbaunahrung (*Dilsana*® von Milupa) mit 22,5 g Eiweiß, 7,7 g Fett, 60,8 g Kohlenhydrate, 5,4 g Mineralstoffen und
- 5 Vitaminen wird auf per se bekannte Weise unter Einarbeitung von 100 mg bis 1000 mg Cycloglycan pro 100 g Pulver hergestellt. Täglich werden bis zu 3 x 50 g der Nahrung in 150 ml Wasser gelöst und verabreicht.

Beispiel 5

Tee

- 10 100 g eines auf übliche Weise hergestellten Instant-Tee-Pulvers werden mit 2 g Cycloglycan vermengt. Je 3,8 g Teepulver werden in 100 ml heißem Wasser gelöst und dreimal täglich verabreicht.

Beispiel 6

- Eine im Eiweiß adaptierte Säuglingsmilchnahrung (*Aptamil*® von Milupa)
- 15 mit 11,8 g Eiweiß, 56,9 g Kohlenhydrate, 24,9 g Fett, 2,5 g Mineralstoffen, Vitaminen und 45 mg Taurin wird auf übliche Weise in Form eines Perlates hergestellt, das mit 100 mg bis 1000 mg Cycloglycan pro 100 g Säuglingsmilchnahrung vermengt wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring, der unsubstituiert ist oder an den diesen Ring bildenden Monosacchariden durch ein oder mehrere
5 Mono- oder Disaccharid(e) und/oder eine oder mehrere funktionelle Gruppe derivatisiert sein kann, wobei die Gesamtzahl der das Molekül der Cycloglycane aufbauenden Monosaccharide 2 bis 250 beträgt und diese Cycloglycane auch an einen inerten Träger gebunden oder daran immobilisiert sein können,
10 zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass es sich um homopolymere Cycloglycane handelt und/oder der Ring der Cycloglycane aus 6 bis 40 und insbesondere 6 bis 20 Monosacchariden aufgebaut ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
20 dass der Ring der Cycloglycane aufgebaut ist aus D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen.
- 25 4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine, zwei oder alle der folgenden Merkmale erfüllt sind:
i) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden,

glycosidisch damit verbundenen Monosaccharid-gruppen derivatisiert:
 D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin,
 D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose,
 D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose,
 5 D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen;

ii) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Disaccharid-gruppen derivatisiert:

Lactose, Maltose, Suchrose, und Galacto-N-Acetylglucosamin;

10 iii) eine oder mehrere der OH-Gruppen eines oder mehrerer der den Ring bildenden Monosaccharide ist bzw. sind durch eine NH_2 -, SH-, Phosphat- Sulfat-, Nitrat-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, oder Carboxyalkyl-Gruppe ersetzt;

15 iv) eine oder mehrere der OH-Gruppen sowie der eventuell vorhandenen NH_2 - und SH-Gruppen der den Ring bildenden Monosaccharide sind in Form von Ethern, Estern, Amiden und Iminen derivatisiert.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

20 dass die Bindung der Monosaccharide im Ring α -glycosidisch oder β -glycosidisch ist, wobei es sich bei den β -glycosidisch verknüpften Monosacchariden insbesondere um periplasmatische Glycane handelt.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

25 dass die Cycloglycane 6, 7 oder 8 Monosaccharide und insbesondere Glucose-Einheiten im Ring aufweisen.

7. Verwendung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

dass es sich bei den Cycloglycanen um folgende handelt:

30 α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin; γ -Cyclodextrin; Cyclo-fructose,

Cyclomannine, Cyclogalactine und Cycloaltrine, die auf die im Anspruch 4 beschriebene Weise derivatisiert sein können.

8. Verwendung nach Anspruch 7,

dadurch gekennzeichnet,

- 5 dass es sich bei den derivatisierten Cycloglycanen um Glucosyl- α -Cyclodextrine, Maltosyl- β -Cyclodextrine und Hydroxypropyl-Cyclodextrine handelt.

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

- 10 dass es sich bei dem Träger um ein Peptid, ein Protein, ein Lipid, ein Lipoid, ein Polymer oder ein Biopolymer handelt.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 dass die Cycloglycane einem flüssigen oder festen Nahrungsmittel, diätetischen Mittel oder pharmazeutischen Mittel zur Verabreichung an einen Menschen oder ein Tier einverleibt sind oder zur Herstellung eines derartigen Mittels dienen.

11. Verwendung nach Anspruch 11,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass das Mittel zur oralen, lingualen, nasalen, bronchialen, vaginalen, topischen (Haut und Schleimhaut) oder per os Verabreichung, zur Verabreichung mittels einer Sonde in den Magen eines Menschen oder eines Tieres oder zur Verabreichung als Infusion dient.

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

- 25 dass die Cycloglycane in einer Menge von mindestens 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden.

13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
zur Prävention und Behandlung von Infektionen des
Gastrointestinaltraktes, des Blutsystems, der Atemwege, des
Urogenitaltraktes sowie des Nasen-Rachenraumes, insbesondere bei
5 Listeriosen.
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei den Pathogenen um invasive gram-positive und gram-
negative, pathogene Bakterien, insbesondere um Listerien, und um
10 pathogene Viren handelt.
15. Nahrungs-, diätetisches und pharmazeutisches Mittel enthaltend ein in
einem der Ansprüche 1 bis 9 beschriebenes Cycloglycan oder mehrere
derartige Cycloglycane.
16. Mittel nach Anspruch 15,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass es ein weiteres Kohlenhydrat oder mehrere weitere
Kohlenhydrate, bei denen es sich nicht um ein im Anspruch 1
beschriebenes Cycloglycan handelt, einen weiteren Wirkstoff oder
mehrere weitere Wirkstoffe, und/oder einen weiteren Inhaltsstoff, der
20 für das entsprechende Mittel bekannt und geeignet ist, oder mehrere
derartige Inhaltsstoffe enthalten kann, wobei im Falle eines
pharmazeutischen Mittels zusätzlich ein üblicher Hilfsstoff oder
mehrere übliche Hilfsstoffe, wozu Verdünnungsmittel, feucht-haltende
Mitteln, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und
25 Träger zählen, vorhanden sein kann.
17. Verfahren zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und
Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von
durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen bei Mensch
und Tier,
30 dadurch gekennzeichnet,

dass mindestens ein Cycloglycan nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein Mittel nach Anspruch 15 oder 16 an einen Menschen oder ein Tier verabreicht wird, insbesondere in einer solchen Menge, dass mindestens 1 mg Cycloglycan pro kg Körpergewicht und Tag dem Mensch oder Tier zugeführt wird.

5

18. Cycoglycane mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring, der unsubstituiert ist oder an den diesen Ring bildenden Monosacchariden durch ein oder mehrere Mono- oder Disaccharid(e) und/oder eine oder mehrere funktionelle Gruppe(n) derivatisiert sein kann, wobei die Gesamtzahl der das Molekül der Cycloglycane aufbauenden Monosaccharide 2 bis 250 beträgt und diese Cycloglycane auch an einen inerten Träger gebunden oder daran immobilisiert sein können,

10

15

zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Beschrieben wird die Verwendung von insbesondere homopolymeren Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40
5 Monosacchariden im Ring zur Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen und diese Cycloglycane enthaltende Nahrungs-, diätetische und pharmazeutische Mittel.